

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>C07D 221/16, A61K 31/435, C07D 405/04, 221/18</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/17167</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07091  
(22) Internationales Anmeldedatum: 20. September 1999 (20.09.99)  
(30) Prioritätsdaten: 198 45 830.4 24. September 1998 (24.09.98) DE  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).  
(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAROCH, Stefan [DE/DE]; Schlüterstrasse 65, D-10625 Berlin (DE). REHWINKEL, Hartmut [DE/DE]; Glasower Strasse 41, D-12051 Berlin (DE). HÖLSCHER, Peter [DE/DE]; Rathenower Strasse 52, D-10559 Berlin (DE). SÜLZLE, Detlev [DE/DE]; Scheinerweg 4, D-10589 Berlin (DE). HILLMANN, Margrit [DE/DE]; Grünlandweg 3A, D-13437 Berlin (DE). BURTON, Gerardine, Anne [GB/DE]; Seegfelder Weg 235, D-13591 Berlin (DE). MCDONALD, Fiona, McDougall [GB/DE]; Mohrunger Allee 6B, D-14055 Berlin (DE).  
(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).

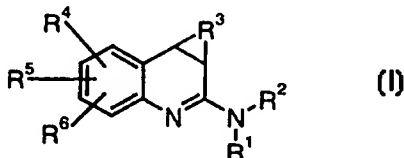
(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht**

Mit internationalem Recherchenbericht.  
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: AMINOALKYL-3,4-DIHYDROQUINOLINE DERIVATES AS NO-SYNTHASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: AMINOALKYL-3,4-DIHYDROCHINOLIN-DERIVATE ALS NO SYNTHASE INHIBITOREN



**(57) Abstract**

The invention relates to compounds of formula (I), their tautomeric and isomeric forms and salts, a method for producing same and their use in medicaments.

**(57) Zusammenfassung**

Es werden Verbindungen der Formel (I), deren tautomere und isomere Formen und Salze beschrieben, sowie das Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung in Arzneimitteln.

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

## AMINOALKYL-3,4-DIHYDROCHINOLIN-DERIVATE ALS NO SYNTHASE INHIBITOREN

5 Die Erfindung betrifft 3.4-Dihydrochinolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

In menschlichen Zellen existieren mindestens drei Formen von Stickstoffmonoxid-Synthasen, die Arginin in Stickstoffmonoxid (NO) und Citrullin  
10 überführen. Es wurden zwei konstitutive NO-Synthasen (NOS) identifiziert, die als Calcium / Calmodulin abhängige Enzyme im Gehirn (ncNOS oder NOS 1) bzw. im Endothel (ecNOS oder NOS 3) vorhanden sind. Eine weitere Isoform ist die induzierbare NOS (iNOS oder NOS 2), die ein praktisch  $\text{Ca}^{++}$  unabhängiges Enzym ist und nach Aktivierung unterschiedlicher Zellen durch Endotoxin oder  
15 andere Stoffe induziert wird.

NOS-Inhibitoren und insbesondere spezifische Inhibitoren der NOS 1, NOS 2 oder NOS 3 sind daher zur Therapie unterschiedlicher Erkrankungen geeignet, die durch pathologische Konzentrationen von NO in Zellen hervorgerufen oder  
20 verschlimmert werden

Eine Reihe von Reviews informiert über Wirkung und Inhibitoren von NO-Synthasen. Genannt seien beispielsweise: Drugs 1998, 1, 321 oder Current Pharmac. Design 1997, 3, 447.

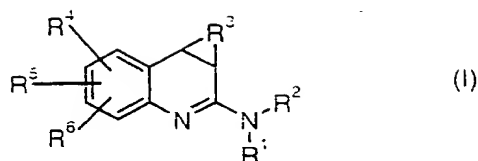
25

Als NOS-Inhibitoren sind unterschiedliche Verbindungen bekannt. Beispielsweise werden Argininderivate, Aminopyridine, cyclische Amidinderivate, Phenylimidazole und andere beschrieben.

30 Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäß substituierten Heterocyclen gegenüber bekannten Verbindungen besonders vorteilhaft als Arzneimittel verwendet werden können.

Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I, deren tautomere und  
35 isomere Formen und Salze

-2-



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

5

$R^1$  und  $R^2$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $OR^7$ ,
- 10 d)  $NR^7R^8$ ,
- e) CN,
- f) Acyl,
- g)  $CO_2R^9$ ,
- h)  $CONR^7R^8$ ,
- 15 i)  $CSNR^7R^8$ ,

$R^3$  bedeutet:

- einen gesättigten oder ungesättigten  $C_{1-5}$ -Alkylrest, der 1- bis 4fach mit  $OR^7$ ,  $NR^{11}R^{12}$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert sein kann und bei dem 1 oder 2  $CH_2$ -
- 20 Gruppen durch O,  $S(O)_n$ ,  $NR^8$ , =N- oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann,

$R^4$  bedeutet:

$C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit  $NR^{14}R^{15}$  oder

- 25  $R^4$  und  $R^5$  bilden gemeinsam mit 2 benachbarten Kohlenstoffatomen einen fünf- oder sechsgliedrigen Carbocyclus, der mit  $NR^{14}R^{15}$  substituiert sein kann,

$R^5$  und  $R^6$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- 30 b) Halogen,
- c)  $OR^7$ ,
- d)  $C_{1-4}$ -Alkyl
- e)  $CF_3$ ,
- f)  $OCF_3$ ,

35

-3-

$R^7$ ,  $R^{18}$  und  $R^{19}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,

5

$R^8$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff.
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,
- 10 d)  $COR^{10}$ ,
- e)  $CO_2R^{10}$ ,
- f)  $CONR^{18}R^{19}$ ,
- g)  $CSNR^{18}R^{19}$ .

15

$R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{20}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- b)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  bedeuten unabhängig voneinander:

20

- a) Wasserstoff
- b)  $CO_2R^{20}$
- c)  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Cyano, Carboxamido,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl,
- 25  $C_{6-10}$ -Aryl, 5- oder 6gliedrigen Heteroaryl mit 1 – 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest mit Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-4}-Alkyl)_2$  oder Carboxyl substituiert sein können,

30 oder

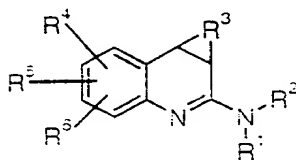
- $R^{14}$  und  $R^{15}$  bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom enthalten und mit  $C_{1-4}$ -Alkyl oder einem gegebenenfalls mit
- 35 Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoyl-Rest substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus, der 1 – 3 N-Atome enthalten und substituiert sein kann mit Phenyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl, Halogen oder  $CH_2-OH$ ,

und

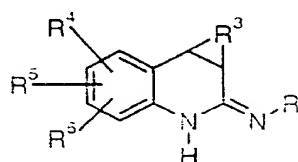
n 0, 1 oder 2 bedeutet.

- 5 Die Verbindungen der Formel können als Tautomere, Stereoisomere oder geometrische Isomere vorliegen. Die Erfindung umfaßt auch alle möglichen Isomere wie E- und Z-Isomere, S- und R-Enantiomere, cis- und trans-Diastereomere, Racemate und Gemische derselben einschließlich der tautomeren Verbindungen der Formel Ia und Ib (für  $R^2$  = Wasserstoff).

10



(Ia)



(Ib)

- Die physiologisch verträglichen Salze können mit anorganischen und organischen Säuren gebildet werden wie beispielsweise Oxalsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure u.a.

- Zur Salzbildung von Säuregruppen sind auch die anorganischen oder organischen Basen geeignet, die zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind wie beispielsweise Alkalihydroxide, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine wie Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, N-Methylglucamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

25

Alkyl bedeutet jeweils eine geradkettige und verzweigte Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, sek-Pentyl, tert-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, sek-Hexyl, Heptyl, Octyl.

- 30 Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.

Als Bicyclus  $R^3$  kommt beispielsweise Bicyclo[2.2.1]heptan, Bicyclo[2.2.2]octan, Bicyclo[3.2.1]octan in Betracht.

Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom und Jod.

5 Unter Aryl ist jeweils Naphthyl und insbesondere Phenyl zu verstehen, die ein- bis dreifach gleich oder verschieden in beliebiger Position substituiert sein können.

10 Der Hetarylrest kann jeweils einen ankondensierten Benzolring enthalten und ein- bis dreifach gleich oder verschieden substituiert sein. Beispielsweise sind die folgenden 5- und 6-Ringheteroaromaten geeignet:

15 Imidazol, Indol, Isooxazol, Isothiazol, Furan, Oxadiazol, Oxazol, Pyrazin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyridin, Pyrazol, Pyrrol, Tetrazol, Thiazol, Triazol, Thiophen, Thiadiazol, Benzimidazol, Benzofuran, Benzoxazol, Isochinolin, Chinolin. Bevorzugt sind 5- und 6gliedrige Heteroaromaten mit 1 bis 2 Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefelatomen und insbesondere Furanyl und Thienyl. Als Substituenten der Heteroarylreste sind insbesondere NO<sub>2</sub>, CN, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkyl und CF<sub>3</sub> geeignet.

20 Als gesättigte Heterocyclus NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> seien beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Thiomorpholin, Hexahydroazepin und Piperazin genannt. Der Heterocyclus kann 1 - 3fach substituiert sein mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest. Beispielsweise seien genannt: N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, 25 Phenylpiperazin und 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

30 Bilden NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen ungesättigten Heterocyclus, so seien beispielsweise Imidazol, Pyrrol, Pyrazol, Triazol, Benzimidazol und Indazol genannt, die ein- bis zweifach mit Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen insbesondere Chlor oder CH<sub>2</sub>-OH substituiert sein können.

Bedeutet R<sup>14</sup> oder R<sup>15</sup> Indanyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, so kann dieser Rest jeweils in 1- oder 2-Position verknüpft sein.

35 Bilden R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen Carbocyclus, so kann dieser in beliebiger Position stehen und in beliebiger Position ein- oder zweifach mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert sein. Bevorzugt ist einfache Substitution. Bevorzugt bedeuten R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylen.

Der Acylrest leitet sich von geradkettigen oder verzweigten aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Carbonsäuren ab wie beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Trimethylelessigsäure oder Capronsäure oder von bekannten Benzolsulfonsäuren, die mit Halogen oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiert sein können, sowie C<sub>1-4</sub>-Alkansulfonsäuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure. Bevorzugt seien Alkanoyle genannt.

Die bevorzugte Ausführungsform von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ist Wasserstoff.  
R<sup>3</sup> bedeutet vorzugsweise Alkylen mit 1-5 Kohlenstoffatomen, bei dem 1 oder 2 CH<sub>2</sub>-Gruppen durch O oder S ersetzt sein können und insbesondere C<sub>1-5</sub>-Alkylen.

R<sup>5</sup> bedeutet insbesondere Wasserstoff oder bildet gemeinsam mit R<sup>4</sup> und mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5- oder 6gliedrigen Carbocyclus, der mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist.

Bevorzugte Ausführungsformen für R<sup>6</sup> sind Wasserstoff und Halogen und für R<sup>14</sup> Wasserstoff und CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die durch die Wirkung von Stickstoffmonoxid in pathologischen Konzentrationen hervorgerufen werden. Dazu zählen neurodegenerative Erkrankungen, inflammatorische Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Beispielsweise seien genannt:  
Cerebrale Ischaemie, Hypoxie und andere neurodegenerative Erkrankungen, die mit Entzündungen in Verbindung gebracht werden wie Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose und vergleichbare sklerotische Erkrankungen, Morbus Parkinson, Huntington's Disease, Korsakoff's Disease, Epilepsie, Erbrechen, Stress, Schlafstörungen, Schizophrenie, Depression, Migräne, Schmerz, Hypoglykämie, Demenz wie z.B. Alzheimersche Krankheit, HIV-Demenz und präsenile Demenz.



Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und zur Behandlung autoimmuner und/oder inflammatorischer Erkrankungen wie Hypotension, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sepsis oder Septischer Schock, Rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis, von 5 insulinabhängiger Diabetes Mellitus (IDDM), entzündlicher Erkrankung des Beckens /Darms (bowel disease), von Meningitis, Glomerulonephritis, akute und chronische Lebererkrankungen, Erkrankungen durch Abstoßung (beispielsweise allogene Herz-, Nieren- oder Lebertransplantationen) oder entzündlichen 10 Hautkrankheiten wie Psoriasis und andere.

Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr gut zur Inhibition der neuronalen NOS.

15 Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthält. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von 20 Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan intramuskulär oder intravenös anwendbaren Injektionslösungen oder topisch in Form von transdermalen Systemen und Sprays oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind die dem Fachmann 25 bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z.B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüber hinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes 30 oder Puffer enthalten sein.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

35

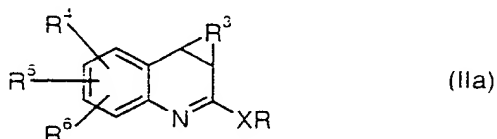
Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigelegt ist.

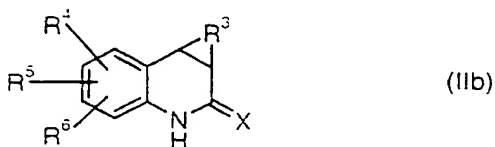
Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 1 - 2000 mg, vorzugsweise 20 - 500 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in zwei oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die NOS-inhibitorische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I) und deren physiologisch verträglicher Salze kann nach den Methoden von Bredt und Snyder in Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1989) 86, 9030-9033, bestimmt werden. Die bNOS-Inhibition des Beispiels 8 (4-Amino-8-chlor-7-(3-chlorbenzylamino)-ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid) beträgt  $IC_{50}=190\text{nM}$ .

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt dadurch, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz



oder

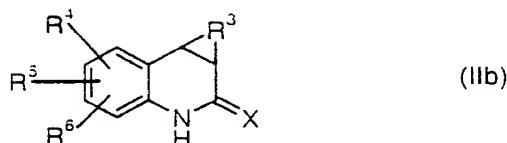


worin  $R^3$  bis  $R^6$  die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl bedeutet und X = O oder S ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umgesetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt oder die Salze bildet.

- Die Umsetzung mit Ammoniak gelingt unter Druck in Autoklaven bei Ammoniaküberschuß bei tiefen Temperaturen (-78 °C) oder durch Rühren in mit Ammoniak gesättigten Methanol. Bevorzugt werden Thiolactame umgesetzt. Wird mit Aminen umgesetzt, so stellt man aus dem Lactam oder Thiolactam  
5 zunächst den Iminoether oder Iminothioether als Zwischenverbindung dar (z.B. mit Methyljodid oder Dimethylsulfat) und setzt diesen mit oder ohne Isolierung mit den entsprechenden Aminen oder deren Salzen um.
- Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise  
10 Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden. Die Enantiomeren können auch durch Chromatographie an chiralen Phasen sowie durch stereoselektive Synthese erhalten werden.
- 15 Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel (I) mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.
- 20 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt und käuflich oder analog zu bekannten Verbindungen oder nach hier beschriebenen Verfahren herstellbar.
- An den Vorstufen werden gewünschtenfalls Sulfide oxidiert, Ester verseift,  
25 Säuren verestert, Hydroxylgruppen verethert oder acyliert. Amine acyliert, alkyliert, diazotiert, halogeniert, NO<sub>2</sub> eingeführt oder reduziert, mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten umgesetzt, die Isomeren getrennt oder die Salze gebildet.
- Zusätzlich kann durch elektrophile aromatische Substitution eine Nitrogruppe  
30 oder Halogen, insbesondere Chlor und Brom, eingeführt werden. Dabei entstehende Gemische können in üblicher Weise, auch mittels HPLC, getrennt werden. Wenn ein Nitril vorliegt, kann dieses nach bekannten Verfahren verseift werden oder in das entsprechende Amin, Tetrazol oder Amidoxim übergeführt werden.
- 35 Die Reduktion der Nitrogruppe oder gegebenenfalls der Cyanogruppe zur Aminogruppe erfolgt katalytisch in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur unter Wasserstoffdruck. Als Katalysatoren sind

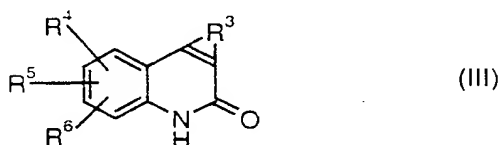
- Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin gegebenenfalls in Gegenwart von Bariumsulfat oder auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff kann auch Ammoniumformiat oder Ameisensäure in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn(II)chlorid oder Titan(III)chlorid  
5 können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride, eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Für Nitrogruppen bewährt hat sich die Reduktion mit Zink in Wasser-Ethanol-THF/Ammoniumchlorid oder Eisen in Essigsäure.
- 10 Wird eine einfache oder mehrfache Alkylierung einer Aminogruppe oder einer CH-aciden Kohlenstoffposition gewünscht, so kann nach üblichen Methoden beispielsweise mit Alkylhalogeniden alkyliert werden. Gegebenenfalls ist Schutz der Lactamgruppe als Anion durch ein 2. Equivalent Base oder durch eine passende Schutzgruppe erforderlich.
- 15 Die Acylierung der Aminogruppe erfolgt in üblicher Weise beispielsweise mit einem Säurehalogenid oder Säureanhydrid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base.
- 20 Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über die Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildete Diazoniumsalze mit Cu(I)chlorid oder Cu(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure umsetzt oder mit Kaliumjodid umsetzt.
- 25 Die Einführung einer NO<sub>2</sub>-Gruppe gelingt durch eine Reihe von bekannten Nitrierungsmethoden. Beispielsweise kann mit Nitraten oder mit Nitronium-tetrafluoroborat in inerten Lösungsmitteln wie halogenierten Kohlenwasserstoffen oder in Sulfolan oder Eisessig nitriert werden. Möglich ist auch die  
30 Einführung z.B. durch Nitriersäure in Wasser, Essigsäure oder konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -10 °C und 30 °C.
- Thiolactame der Formel (IIb, X = S) erhält man beispielsweise aus Lactamen mit Phosphorpentasulfid (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>) oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithia-  
35 phosphetan-2,4-disulfid (Lawessons Reagenz) in geeigneten Lösungsmitteln. Verbindungen der Formell (IIa) können beispielsweise durch Umsetzung mit Meerwein-Reagenz (Trimethyloxoniumtetrafluoroborat) erhalten werden.

Die Erfindung betrifft auch die Verbindungen der Formel IIb



5 worin  $R^3$  bis  $R^6$  die obige Bedeutung haben und  $X = O$  oder  $S$  ist, die Zwischen-  
verbindungen bei der Herstellung pharmakologisch wirksamer Verbindungen  
darstellen und nach den beschriebenen Verfahren erhalten und weiterverarbeitet  
werden.

10 Die Herstellung der Verbindungen der Formel (IIb,  $X = O$ ) erfolgt nach der dem  
Fachmann bekannten Weise. Sie kann beispielsweise dadurch erfolgen, daß  
man eine Verbindung der Formel (III)



15 mit einem Alkali- oder Erdalkalimetal oder einem Amalgam derselben in Alkohol  
zu Lactam (II) reduziert (vgl. B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem.*  
*Soc.* **1929**, 1975; R. Brettle, S.M. Shibib, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1981**,  
2912).

20 Die Herstellung der Chinolone vom Typ (III) erfolgt in der dem Fachmann  
bekannten Weise, z. B. nach B.K. Blount, W.H. Perkin, S.G.P. Plant, *J. Chem.*  
*Soc.* **1929**, 1975; W. Ried, W. Käppeler, *Liebigs Ann. Chem.* **1965**, 688, 177;  
L.A. White, R.C. Storr, *Tetrahedron* **1996**, 52, 3117.

25 Die Einführung der Substituenten  $R^4$ - $R^6$  kann auch auf der Stufe der  
Verbindung (III) erfolgen und findet wie oben beschrieben statt.

Beispielsweise kann die Herstellung der Verbindungen der Formel II mit  $R^4$  in  
der Bedeutung eines mit  $NR^{14}R^{15}$  substituierten Alkylrestes durch reduktive  
30 Aminierung des entsprechenden Aldehyds bzw. wenn  $R^4$  und  $R^5$  einen 5- oder  
6gliedrigen Carbocyclus bilden, der mit  $NR^{14}R^{15}$  substituiert ist, durch reduktive

Aminierung des entsprechenden Ketons erfolgen. Wird die Einführung eines Heteroarylrestes  $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$  gewünscht, so kann das entsprechende Halogen-derivat nucleophil substituiert werden. Ist eine primäre oder sekundäre Aminogruppe vorhanden, so kann es vorteilhaft sein, diese intermediär zu  
5 schützen, beispielsweise durch Einführung einer *tert*-Butoxycarbonylgruppe, die nach der Amidin-Bildung in üblicher Weise abgespalten wird.

Neue Verbindungen wurden durch eine oder mehrere der folgenden Methoden charakterisiert: Schmelzpunkt, Massenspektroskopie, Infrarotspektroskopie,  
10 Nuklear-magnetische Resonanzspektroskopie (NMR). NMR Spektren wurden mit einem Bruker 300 MHz Gerät gemessen, die (deutერიerten) Lösemittel werden jeweils angegeben und wie folgt abgekürzt:  $\text{CDCl}_3$  (Chloroform),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $[\text{D}_4]$ -Methanol), DMSO ( $[\text{D}_6]$ -Dimethylsulfoxid). Verschiebungen sind in delta und ppm angegeben. Es bedeuten: m (Multiplett, mehrere Signale),  
15 s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett usw.), t (Triplett), q (Quartett), H (Wasserstoffprotonen). Ferner bedeuten: THF (Tetrahydrofuran), DMF (N,N-Dimethylformamid), MeOH (Methanol), ml (Milliliter). Alle Lösemittel sind p.A.Qualität, wenn nicht anders vermerkt. Alle Reaktionen werden unter Schutzgas ausgeführt, es sei denn es handelt sich um wäßrige Lösungen.  
20 Schmelzpunkte werden in Grad Celsius angegeben und sind nicht korrigiert.

Nachfolgend wird die Darstellung einiger Vorstufen, Zwischenprodukte und Produkte exemplarisch beschrieben.

### Ausgangsverbindungen

#### 7-Brom-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Zu einer Lösung von 20.0 g (101 mmol) 3-Bromphenylisocyanat in 100 ml Chloroform werden vorsichtig 15.2 ml (101 mmol) 1-Morpholino-1-cyclopenten getropft. Der Ansatz wird 15 min unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan – Essigester lieferte 25.0 g (88.6 mmol) Cyclopentan-2-on-1-carbonsäure-(3-bromphenyl)amid. Diese werden mit 83 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 30 min bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der Ansatz auf 600 g Eis gegossen, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert: 17.0 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): 2.11 (pent., 2H), 2.74 (t, 2H), 3.07 (t, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 11.68 (s, 1H).

#### 7-(2-Furanyl)-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Suspension von 1.32 g (5.0 mmol) 7-Brom-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 200 mL Toluol wird mit 1.7 ml (5.5 mmol) 2-(Tributylstannyl)furan und 0.29 g (0.25 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Das Reaktionsgemisch wird entgast, mit Stickstoff belüftet, 15 h bei Raumtemp. gerührt und 4.5 h auf 110°C erhitzt. Der Ansatz wird mit Kieselgel versetzt und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.33 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO/CDCl<sub>3</sub>): 2.00 (pent., 2H), 2.70 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 6.30 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 11.09 (br.s, 1H).

#### 7-(2-Furanyl)-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1.32 g (5.3 mmol) 7-(2-Furanyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 300 ml Methanol wird mit 2.58 g (10.6 mmol) Magnesium und 0.06 ml Essigsäure versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. werden weitere 1.29 g (5.3 mmol) Magnesium dazugegeben. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit 10 proz. Salzsäure (500 ml) behandelt und mit Essigester (3 x 300 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.49 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.60 – 1.80 (m, 3H), 2.05 – 2.20 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.04 (br.s, 1H).

1.2.3.3a.5.9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbonsäure

Eine Suspension von 0.37 g (1.5 mmol) 7-(2-Furanyl)-1.2.3.3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on werden in 50 ml Acetonitril-Tetrachlorkohlenstoff-Wasser (2:1:2) suspendiert wird mit 4.81 g (22.5 mmol) Natriumperodat und 40 mg (0.3 mmol) Ruthenium(IV)oxid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml 0.5 M Kaliumhydroxidlösung gelöst. Die Lösung wird mit Methyl-*tert*-butylether (2 x 100 ml) gewaschen, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt: 213 mg Produkt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{CDCl}_3$ ): 1.38 – 1.58 (m, 3H), 1.80 – 1.95 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.71 (td, 1H), 3.08 (q, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 9.35 (s, 1H).

7-Hydroxymethyl-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 150 mg (0.65 mmol) 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta [c]-chinolin-4-on-7-carbonsäure in 20 ml THF wird mit 0.10 ml (0.70 mmol) Triethylamin und 0.07 ml (0.70 mmol) Chlorameisensäure-ethylester bei Raumtemp. versetzt. Nach 10 min werden 76 mg (2.0 mmol) Natriumborhydrid hinzugefügt und innerhalb von 20 min 10 ml Methanol dazugetropft. Der Ansatz wird 15 h bei Raumtemp. gerührt, mit Essigester (100 ml) verdünnt, mit 20 proz. Citronensäure (50 ml), und ges. NaCl (50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 65 mg Produkt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 – 1.79 (m, 3H), 2.02 – 2.18 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 3.24 (q, 1H), 4.67 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.26 (s, 1H).

1.2.3.3a.5.9b-Hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on-7-carbaldehyd

Eine Lösung von 187 mg (0.86 mmol) 7-Hydroxymethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 ml Chloroform-Dichlormethan-Acetonitril (2:1:1) wird mit 151 mg (1.29 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid und 1.5 g Molekularsieb 4 Å versetzt. Nach Zugabe von 15 mg (0.043 mmol) Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) wird der Ansatz 2.5 h bei Raumtemp. gerührt. bevor weitere 10 mg (0.028 mmol) TPAP hinzugefügt werden. Nach 1.5 h wird Kieselgel zum Reaktionsgemisch gegeben und das Lösungsmittel



i. Vak. abdestilliert. Säulenchromatographie mit Hexan-Essigester liefert 156 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.60 – 1.83 (m, 3H), 2.08 – 2.23 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.01 (td, 1H), 3.34 (q, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 8.63 (br.s, 1H),  
5 9.96 (s, 1H).

7-(3-Chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 150 mg (0.70 mmol) 1,2,3,3a,5,9b-Hexahydrocyclopenta[c]-  
10 chinolin-4-on-7-carbaldehyd in 15 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 0.10 ml  
(0.84 mmol) und 267 mg (1.26 mmol) Natrium(triacetoxy)borhydrid versetzt.  
Nach Zugabe von 0.04 ml Essigsäure wird der Ansatz 15 h bei Raumtemp.  
gerührt, mit Essigester (100 ml) verdünnt, Wasser (20 ml) gewaschen,  
getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel  
15 mit Dichlormethan-Ethanol liefert 214 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.58 – 1.78 (m, 3H), 2.03 – 2.19 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.22 – 7.32 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 8.41 (br.s, 1H).

20 7-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 207 mg (0.61 mmol) 7-(3-Chlorbenzylamino)methyl-  
1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 ml THF wird mit  
201 mg (0.92 mmol) Di-tert-butylkohlenensäureanhydrid und 4 mg (0.03 mmol)  
25 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt, bevor weitere  
201 mg (0.92 mmol) Di-tert-butylkohlenensäureanhydrid dazugegeben werden.  
Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester (100 ml) verdünnt, mit  
20 proz. Citronensäure (50 ml) und ges. NaCl (20 ml) gewaschen, getrocknet  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit  
30 Hexan-Essigester liefert 76 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.52 (s, 9H), 1.40 – 1.80 (m, 3H), 2.00 – 2.20 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.95 (td, 1H), 3.26 (q, 1H), 4.32 (br., 2H), 4.40 (br., 2H), 6.55 (br., 1H), 6.85 (br., 1H), 7.08 (br., 1H), 7.13 (d, 1H), 7.21 – 7.32 (m, 3H), 7.56 – 7.70 (br., 1H).

35 MS (FAB) m/e = 441 (M<sup>+</sup>)

Darüberhinaus werden 104 mg 5- tert-Butoxycarbonyl-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlor benzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on isoliert.

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1.2.3.3a.5.9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-thion

Eine Lösung von 75 mg (0.17 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5.9b-hexahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird mit 138 mg (0.34 mmol) Lawessons Reagenz versetzt. Nach 1.5 h bei Raumtemp. wird der Ansatz 0.75 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 65 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (s, 9H), 1.48 – 1.78 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.10 – 2.39 (m, 2H), 3.23 - 3.36 (m, 2H), 4.33 (br., 2H), 4.49 (br., 2H), 6.58 und 6.68 (br., 1H), 6.95 (br.d, 1H), 7.08 (br., 1H), 7.17 (br.s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 – 7.31 (m, 2H), 9.40 (s, 1H).

MS (FAB) m/e = 457 (M<sup>+</sup>)

7-Vinyl-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on

Eine Lösung von 2.0 g (7.6 mmol) 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on, 2.6 mL (9.9 mmol) Vinyltributylzinn und 0.44 g (0.38 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium wird entgast und mit Stickstoff belüftet. Nach sechsständigem Erwärmen auf 110 °C wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 1.41 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (pent., 2H), 3.05 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 5.41 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 11.22 (br.s, 1H).

7- Oxiranyl-1.2.3.5-tetrahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on

Eine Lösung von 1.41 g (6.7 mmol) 7-Vinyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[*c*]chinolin-4-on in 200 ml Chloroform wird bei Raumtemp. mit *m*CPBA versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit ges. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.59 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (pent., 2H), 2.85 (dd, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 11.44 (br.s, 1H).

7-Hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

- Eine Lösung von 0.59 g (2.6 mmol) 7- Oxiranyl-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]-chinolin-4-on in 100 ml Methanol wird mit 1.26 g (52.0 mmol) Magnesium und 0.06 ml Essigsäure versetzt. Der Ansatz wird 4 h bei Raumtemp. gerührt und mit weiteren 0.63 g (26.0 mmol) Magnesium versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml 10 proz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester (3 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 0.39 g Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.57 – 1.78 (m, 3H), 2.01 – 2.18 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.93 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.86 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.31 (br.s, 1H).

7-(3-Chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

- Eine Lösung von 0.19 g (0.82 mmol) 7-Hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 0.38 g (0.90 mmol) 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277) versetzt. Der Ansatz wird 10 min bei 0 °C und 40 min bei Raumtemp. gerührt, mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  (30 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in 1,2-Dichlorethan (20 ml) gelöst und mit 0.11 ml (0.90 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 0.30 g (1.40 mmol) Natrium-(triacetoxy)borhydrid und 0.05 ml (0.85 mmol) Essigsäure versetzt. Nach 20 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester (150 ml) verdünnt, mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol liefert 69 mg Produkt.
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.54 – 1.77 (m, 3H), 2.01 – 2.17 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.82 (t, 2H), 2.90 (td, 1H), 2.94 (t, 2H), 3.20 (q, 1H), 3.87 (s, 2H), 5.13 (br.), 6.65 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 8.80 (br.s, 1H).

7-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

- Eine Lösung von 69 mg (0.19 mmol) 7-(3-Chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 10 ml Dichlormethan wird mit 46 mg (0.21 mmol) Di-tert-butylkohlen säureanhydrid und 2 mg (0.02 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Methyl-tert-butylether (100 ml) verdünnt, mit 10 proz. Citronensäure und ges.

NaCl gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 1,2-Dimethoxyethan (10 ml) gelöst und mit 202 mg (0.5 mmol) Lawessons Reagenz behandelt. Nach 6 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Hexan-Essigester gereinigt: 48 mg Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.45 (s, 9H), 1.54 – 1.75 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.07 – 2.36 (m, 3H), 2.55 (br., 2H), 3.21 – 3.48 (m, 4H), 4.35 (br., 2H), 6.52 (br., 1H), 6.88 (br., 1H), 7.09 (br., 1H), 7.15 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 9.32 (s, 1H).

**Beispiel 1**4-Amino-7-(*N*-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

5 60 mg (0.13 mmol) 7-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 10 ml 7 M ammoniakalischem Methanol suspendiert. Nach 15 h bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an  
10 Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol gereinigt: 47 mg Produkt.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (s, 9H), 1.63 – 2.00 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.77 (q, 1H), 3.29 (q, 1H), 4.29 (br., 2H), 4.38 (br., 2H), 4.73 (br. 2H), 6.85 (br., 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 - 7.30 (m, 4H).  
MS (FAB) m/e = 440 (M<sup>+</sup>)

15

**Beispiel 2**4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]-chinolin Dihydrochlorid

20 44 mg (0.10 mmol) 4-Amino-7-(*N*-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin wird in 3 ml 4 M salzsaurem Dioxan 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Toluol wird die Lösung auf 1 ml eingeeengt und dekantiert. Der Rückstand wird in 3 ml  
25 Methanol gelöst und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wird mit 1 ml Chloroform behandelt und das Lösungsmittel abdestilliert: 40 mg.  
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.53 – 1.79 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.17 – 2.33 (m, 2H), 3.19 (q, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.38 (s, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H).  
30 MS (FAB) m/e = 340 ([M – 2 HCl]<sup>+</sup>)

**Beispiel 3**4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

- 45 mg (0.096 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 20 ml 6 M ammoniakalischem Methanol gelöst. Nach 15 h bei Raumtemp. wird der Ansatz eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan-Ethanol-33 proz. NH<sub>4</sub>OH gereinigt: 25 mg Produkt.
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.38 – 1.55 (br., 9H), 1.60 – 1.95 (m, 4H), 2.07 – 2.22 (m, 2H), 2.66 – 2.82 (m, 3H), 3.22 – 3.48 (m, 3H), 4.03 (br., 2H), 4.25 – 4.40 (br., 2H), 6.70 – 6.85 (br., 2H), 7.04 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.15 – 7.24 (m, 3H).  
MS (FAB) m/e = 454 (M<sup>+</sup>)

**Beispiel 4**4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

- 19 mg (0.042 mmol) 4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin werden in 3 ml 4 M salzsaurem Dioxan gelöst. Nach 15 h bei Raumtemp. wird die Reaktionslösung auf 1 ml eingeeengt und das Lösungsmittel dekantiert. Der Rückstand wird in Chloroform suspendiert und eingeeengt: 17 mg glasartiger Feststoff.
- <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.60 – 1.88 (m, 3H), 2.10 – 2.42 (m, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.24 (q, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.61 (s, 1H).  
MS (EI) m/e = 353 ([M – 2 HCl]<sup>+</sup>)

**Beispiel 5**4-Amino-7-[1-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

5

Ausgangsverbindungen7-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

10 Eine Suspension von 528 mg (2.0 mmol) 7-Brom-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on, 0.36 ml (4.0 mmol) Acrylsäure-methylester, 116 mg (0.1 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 0.56 ml (4.0 mmol) Triethylamin in 25 ml DMF wird 3 h bei 120 °C gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Reinigung des Rückstands an Kieselgel mit Dichlormethan-Ethanol

15 liefert 550 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO): δ = 2.12 (pent, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 11.19 (br.s, 1H).

7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

20 Eine Lösung von 550 mg (2.0 mmol) 7-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,5-tetrahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 130 ml Methanol-THF 3:1 wird mit 972 mg (40.0 mmol) Magnesium versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Glasfaser filtriert, der Filtrerrückstand mit Dichlormethan-Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate i. Vak.

25 eingeeengt. Reinigung des Rückstands an Kieselgel liefert 120 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57 – 1.77 (m, 3H), 2.02 – 2.18 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.94 (td, 1H), 3.23 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.58 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 8.11 (br.s, 1H).

30 7-[1-(3-Chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Zu einer Lösung von 510 mg (1.9 mmol) 7-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 50 ml Toluol werden bei –70 °C 1.6 ml (1.9 mmol) 1.2 M Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol

35 getropft. Nach 2 h bei –70 °C wird der Ansatz mit 0.75 ml (0.9 mmol) DIBAH-Lösung versetzt, 15 min gerührt, mit 3 ml Isopropanol und 1 ml Wasser behandelt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, mit

0.38 ml (3.1 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 0.91 g (4.3 mmol) Natrium(triacetoxy)-borhydrid und 0.017 ml (0.29 mmol) Essigsäure versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) u. i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester-Methanol liefert 290 mg Produkt.  
MS (CI)  $m/e = 369$  ( $\text{M}^+$ )

7-[1-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 290 mg (0.79 mmol) 7-[1-(3-Chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 ml Dichlormethan wird mit 206 mg (0.94 mmol) Di-*tert*-butylkohlsäureanhydrid versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 260 mg Produkt.  
MS (FAB)  $m/e = 469$  ( $\text{M}^+$ )

7-[1-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Eine Lösung von 260 mg (0.55 mmol) 7-[1-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on und 597 mg (1.48 mmol) Lawessons Reagenz in 30 ml THF wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch mit Hexan-Essigester gereinigt: 230 mg Produkt.  
MS (FAB)  $m/e = 485$  ( $\text{M}^+$ )

4-Amino-7-[1-(*N*-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

230 mg (0.47 mmol) 7-[1-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 20 ml 7 M ammoniakalischem Methanol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdestillieren des flüchtigen Bestandteile i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan-Methanol an Kieselgel gereinigt: 150 mg Produkt.  
MS (FAB)  $m/e = 468$  ( $\text{M}^+$ )



**Beispiel 6**4-Amino-7-[1-(3-chlorbenzylamino)propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

5 150 mg (0.32 mmol) 4-Amino-7-[1-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin werden in 5 ml 4 M salzsaurem Dioxan 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. entfernt: 140 mg.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): 1.53 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.91 - 2.05 (m, 3H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.20 (q, 1H), 3.43 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.43 - 7.55 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.29 (br., 2H), 9.70 (s, 1H).

MS (FAB) m/e = 367 ([M - 2 HCl]<sup>+</sup>)

15

**Beispiel 7**4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

20

Ausgangsverbindungen7-Acetoxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 560 mg (2.4 mmol) 7-Hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 10 ml Pyridin wird mit 5 ml Acetanhydrid 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt und säulenchromatographisch an Kiessigel mit Hexan-Essigester gereinigt: 500 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.59 - 1.81 (m, 3H), 2.02 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.96 (td, 1H), 3.25 (q, 1H), 4.28 (t, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 8.25 (br.s, 1H).

30

7-Acetoxyethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 400 mg (1.5 mmol) 7-Acetoxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on und 193 mg (1.5 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in 40 ml DMF wird 6 Tage auf 100 °C erhitzt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die org. Phase wird mit 10 proz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeengt.

35

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 380 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.59 – 1.78 (m, 3H), 2.02 – 2.20 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.93 (td, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.23 (q, 1H), 4.29 (t, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 8.51 (br.s. 1H).

8-Chlor-7-hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

380 mg (1.2 mmol) 7-Acetoxyethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 341 mg (2.5 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach 3 Tagen bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester-Ethanol liefert 270 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO/CDCl<sub>3</sub>): 1.38 – 1.63 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.72 (td, 1H), 2.78 (t, 2H), 3.07 (q, 1H), 3.60 (q, 2H), 4.14 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

8-Chlor-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Zu einer Lösung von 0.18 ml (2.04 mmol) Oxalylchlorid in 4 ml 1,2-Dichlorethan werden bei –70 °C 0.22 ml (3.12 mmol) DMSO in 2 ml 1,2-Dichlorethan getropft. Nach 10 min bei –70 °C wird eine Lösung von 270 mg (1.02 mmol) 8-Chlor-7-hydroxyethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 5 ml 1,2-Dichlorethan und 2 ml DMSO dazugetropft. Nach 2 h bei –70 °C wird der Ansatz mit 30 ml Dichlormethan verdünnt und 3 h bei –70 °C gerührt. Nach Zugabe von 1.27 ml (9.18 mmol) Triethylamin wird die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemp. gerührt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml 1,2-Dichlorethan und 20 ml THF aufgenommen und mit 0.14 ml (1.53 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 323 mg (1.53 mmol) Natrium(triacetoxy)borhydrid und 0.6 ml (10.2 mmol) Essigsäure versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol liefert 220 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO/CDCl<sub>3</sub>): 1.33 – 1.66 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.76 (t, 2H), 2.96 (br., 2H), 3.12 (q, 1H), 4.25 – 4.36 (m, 4H), 5.72 (br., 1H), 7.07 – 7.23 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 9.89 (s, 1H).

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 220 mg (0.57 mmol) 8-Chlor-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 20 ml Dichlormethan wird mit 149 mg (0.68 mmol) Di-*tert*-butylkohlen-säureanhydrid versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 90 mg Produkt.

MS (CI) m/e = 489.

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion

Eine Lösung von 90 mg (0.18 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on und 194 mg (0.48 mmol) Lawessons Reagenz werden 1 h bei Raumtemp. gerührt und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach einengen i. Vak. wird der Rückstand säulenchromatographisch mit Hexan-Essigester gereinigt: 80 mg Produkt.

MS (CI) m/e = 505.

4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

80 mg (0.16 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-thion werden in 20 ml 7 M ammoniakalischem Methanol 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Ansatz wird eingengt und säulenchromatographisch mit Dichlormethan-Methanol gereinigt: 80 mg Produkt.

MS (CI) m/e = 488 (M<sup>+</sup>).

**Beispiel 8**

4-Amino-8-chlor-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

80 mg (0.16 mmol) 4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin werden in 2.5 ml 4 M salzsaurem Dioxan 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden i. Vak. abdestilliert: 90 mg Rückstand.

MS (CI) m/e = 388 ([MH<sup>+</sup> - 2 HCl]).

**Beispiel 9**

4-Amino-7-(*N*-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

5

Ausgangsverbindungen

8-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

10 Eine Lösung von 4.0 g (15.0 mmol) 8-Brom-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on (DE-Aktenzeichen: 198 06 348.2) in 150 ml DMF wird mit 2.7 ml (30.0 mmol) Acrylsäure-methylester, 4.2 ml (30 mmol) Triethylamin, 168 mg (0.75 mmol) Palladium(II)acetat und 457 mg (1.5 mmol) Tri-*o*-tolylphosphin 4 h auf 120 °C erhitzt. Nach Zugabe von 868 mg (0.75 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium wird der Ansatz 18 h bei 120 °C gerührt, 15 bei Raumtemp. mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 2.05 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59– 1.80 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.98 (td, 1H), 3.29 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.36 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.38 (d, 20 1H), 7.64 (d, 1H), 8.64 (br.s, 1H).

8-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

2.73 g (10.1 mmol) 8-(Methoxycarbonylethenyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on werden in 100 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 273 mg 10 proz. Pd-C und 0.1 ml Essigsäure 24 h in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 2.7 g.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.57– 1.78 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.95 (td, 1H), 3.24 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.68 (d, 1H), 7.00 (dd, 30 1H), 7.04 (d, 1H), 8.11 (br.s, 1H).

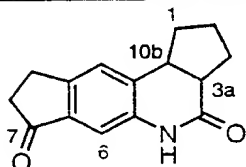
8-(Carboxyethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on

Eine Lösung von 2.7 g (9.9 mmol) 8-(Methoxycarbonylethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on in 30 ml THF und 50 mL Methanol wird mit 19.8 ml (19.8 mmol) 1M NaOH-Lösung versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Mit 10 proz. Schwefelsäure wird der Ansatz auf einen pH-Wert von 5 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt.

Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester-Hexan liefert 2.06 g Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.45 (pent, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.80 (td, 1H), 3.17 (q, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 9.91 (br., 1H), 12.00 (br., 1H).

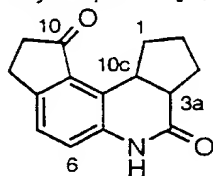
1,2,3,3a,7,8,9,10b-Octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4,7-dion



1.0 g (3.9 mmol) 8-(Carboxyethyl)-1,2,3,3a,5,9b-hexahydrocyclopenta[c]chinolin-4-on wird portionsweise zu 16 g Polyphosphorsäure gegeben, die vorher auf 120 °C erwärmt wurden. Nach 1 h bei 120 °C wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingengt. Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 400 mg Produkt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.59–1.83 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.98 (td, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.31 (q, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.44 (br.s, 1H).

Als Nebenprodukt entsteht 1,2,3,3a,8,9,10c -Octahydro-dicyclopenta[c,f]chinolin-4,10-dion:



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.96 (td, 1H), 3.10 (m, 2H), 4.23 (dt, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 8.95 (br.s, 1H).

7-(N-tert-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-on

Eine Lösung von 400 mg (1.66 mmol) 1,2,3,3a,7,8,9,10b-Octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4,7-dion in 50 ml 1,2-Dichlorethan und 50 ml THF wird mit 0.22 ml (1.82 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 526 mg (2.49 mmol) Natrium-(triäthoxy)borhydrid und 0.01 ml (0.17 mmol) Essigsäure versetzt. Nach 24 h bei Raumtemp. werden 0.44 ml (3.6 mmol) 3-Chlorbenzylamin, 1.05 g

- (5.0 mmol) Natrium(triacetoxy)borhydrid und 0.02 ml (0.34 mmol) Essigsäure dazugegeben und weitere 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 360 mg 7-(3-Chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-on.
- Zu einer Lösung von 140 mg (0.26 mmol) 7-(3-Chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-on in 20 ml Dichlormethan werden 69 mg (0.32 mmol) Di-*tert*-butylkohlsäureanhydrid gegeben. Nach 24 h werden weitere 17 mg (0.08 mmol) Di-*tert*-butylkohlsäureanhydrid hinzugefügt, der Ansatz 24 h bei Raumtemp. gerührt, mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und i. Vak. eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan-Essigester liefert 60 mg Produkt.
- MS (FAB)  $m/e = 467$  ( $\text{M}^+$ ).

7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-thion

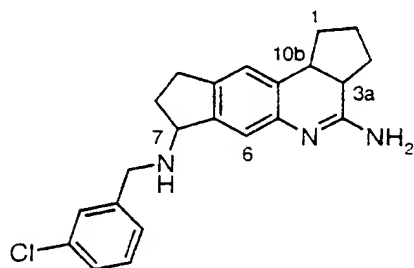
- Eine Lösung von 100 mg (0.21 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-on und 96 mg (0.23 mmol) Lawessons Reagenz in 10 ml DME wird 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Hexan-Essigester gereinigt: 70 mg Produkt.
- MS (FAB)  $m/e = 483$  ( $\text{M}^+$ ).

4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

- 70 mg (0.15 mmol) 7-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin-4-thion werden in 15 ml 7 M ammoniakalischem Methanol gelöst und 40 h bei Raumtemp. und 16 h bei 40 °C gerührt. Nach Einengen wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Dichlormethan-Methanol-Ammoniak gereinigt: 60 mg Produkt.
- MS (ESI)  $m/e = 466$  ( $\text{M}^+$ ).

**B ispiel 10**

5 4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)-1.2.3.3a.7.8.9.10b-octahydro-  
dicyclopenta[c,g]chinolin Dihydrochlorid

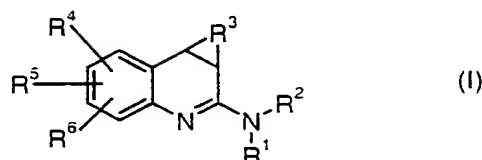


60 mg (0.13 mmol) 4-Amino-7-(*N*-*tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-  
1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin werden in 2 ml 4 M  
10 salzsaurem Dioxan 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die flüchtigen Bestandteile  
werden i. Vak. abdestilliert: 60 mg Rückstand.  
MS (ESI)  $m/e = 366$  ( $M^+ - 2 \text{ HCl}$ ).

## Patentansprüche

1.)

5 Verbindungen der Formel I, deren tautomere und isomere Formen und Salze



worin die Substituenten folgende Bedeutung haben:

10

$R^1$  und  $R^2$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $OR^7$ ,
- 15 d)  $NR^7R^8$ ,
- e) CN,
- f) Acyl,
- g)  $CO_2R^9$ ,
- h)  $CONR^7R^8$ ,
- 20 i)  $CSNR^7R^8$ ,

$R^3$  bedeutet:

- einen gesättigten oder ungesättigten  $C_{1-5}$ -Alkylrest, der 1- bis 4fach mit  $OR^7$ ,  $NR^{11}R^{12}$  oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert sein kann und bei dem 1 oder 2  $CH_2$ -
- 25 Gruppen durch O,  $S(O)_n$ ,  $NR^8$ , =N- oder Carbonyl ersetzt sein können und der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann,

$R^4$  bedeutet:

- $C_{1-4}$ -Alkyl, substituiert mit  $NR^{14}R^{15}$  oder
- 30  $R^4$  und  $R^5$  bilden gemeinsam mit 2 benachbarten Kohlenstoffatomen einen fünf- oder sechsgliedrigen Carbocyclus, der mit  $NR^{14}R^{15}$  substituiert sein kann,

$R^5$  und  $R^6$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- 35 b) Halogen.



- c)  $OR^7$ ,
- d)  $C_{1-4}$ -Alkyl
- e)  $CF_3$ ,
- f)  $OCF_3$ ,

5

$R^7$ ,  $R^{18}$  und  $R^{19}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,

10

$R^8$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a) Wasserstoff,
- b)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- c)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,
- d)  $COR^{10}$ ,
- e)  $CO_2R^{10}$ ,
- f)  $CONR^{18}R^{19}$ ,
- g)  $CSNR^{18}R^{19}$ ,

15

20  $R^9$ ,  $R^{10}$  und  $R^{20}$  bedeuten unabhängig voneinander:

- a)  $C_{1-6}$ -Alkyl,
- b)  $C_{6-10}$ -Aryl, das gegebenenfalls mit Halogen oder  $C_{1-4}$ -Alkyl substituiert ist,

$R^{14}$  und  $R^{15}$  bedeuten unabhängig voneinander:

25

- a) Wasserstoff
  - b)  $CO_2R^{20}$
  - c)  $C_{1-6}$ -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist mit Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Nitro, Amino,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Trifluormethyl, Carboxyl, Cyano, Carboxamido,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl,
- 30  $C_{6-10}$ -Aryl, 5- oder 6gliedrigen Heteroaryl mit 1 – 4 Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen, das mit Benzol anelliert sein kann, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest mit Halogen, Hydroxy,  $C_{1-4}$ -Alkoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $N(C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$  oder Carboxyl substituiert sein können,

35 oder

$R^{14}$  und  $R^{15}$  bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 – 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der ein weiteres Sauerstoff-, Stickstoff- oder

-32-

Schwefelatom enthalten und mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoyl-Rest substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5gliedrigen Heterocyclus, der 1 – 3 N-Atome enthalten und substituiert sein kann mit Phenyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, Halogen oder CH<sub>2</sub>-OH,

5

und

n 0, 1 oder 2 bedeutet.

10 **2.)**

Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> einen C<sub>1-5</sub>-Alkylenrest bedeutet, der mit einer Methano-, Ethano- oder Propano-Gruppe überbrückt sein kann.

**3.)**15 

Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeuten.

**4.)**

Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gemeinsam mit zwei benachbarten Kohlenstoffatomen einen 5- oder 6gliedrigen Carbocyclus bilden, der mit NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert sein kann.

20

**5.)**

4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

25

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)methyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

30

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

4-Amino-7-(N-tert-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

35

4-Amino-7-(3-chlorbenzylamino)-1,2,3,3a,7,8,9,10b-octahydro-dicyclopenta[c,g]chinolin

5 4-Amino-7-[1-(*N-tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

4-Amino-7-[1-(3-chlorbenzylamino)propyl]-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

10 4-Amino-7-(*N-tert*-butoxycarbonyl-3-chlorbenzylamino)ethyl-8-chlor-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin

4-Amino-8-chlor-7-(3-chlorbenzylamino)ethyl-2,3,3a,9b-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]chinolin Dihydrochlorid

15

gemäß Anspruch 1

**6.)**

20 Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 - 5 und einen pharmazeutisch üblichen Träger- und Hilfsstoff.

**7.)**

Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 - 5 zur Herstellung eines Arzneimittels.

25

**8.)**

Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 – 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung, die durch NOS ausgelöst wird.

30

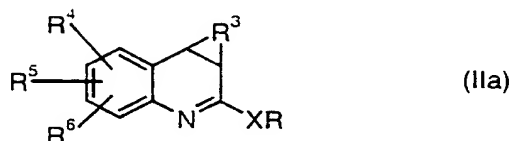
**9.)**

Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

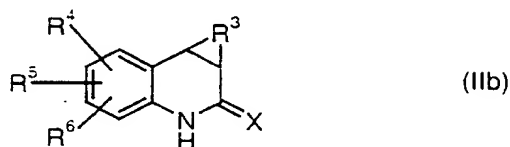
**10.)**

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II) oder deren Salz

5



oder



10

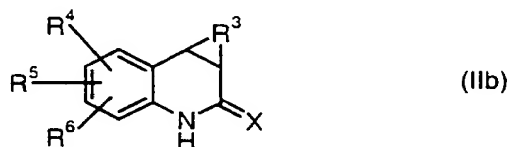
worin R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben, R Methyl oder Ethyl bedeutet und X = O oder S ist, mit Ammoniak, primären oder sekundären Aminen, Hydroxylamin und seinen Derivaten oder Hydrazin und seinen Derivaten umsetzt und gewünschtenfalls anschließend die Isomeren trennt und die Salze bildet.

15

**11.)**

Verbindungen der Formel IIb

20



worin R<sup>3</sup> bis R<sup>6</sup> die obige Bedeutung haben und X = O oder S ist.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07091

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D221/16 A61K31/435 C07D405/04 C07D221/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 96 14844 A (MERCK & CO., INC.) 23 May 1996 (1996-05-23) * Page 1, 82-84 *	1.8
P, X	WO 99 41240 A (SCHERING AG) 19 August 1999 (1999-08-19) * The whole Document *	1-4, 6-9, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 January 2000

Date of mailing of the international search report

02/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07091

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9614844 A	23-05-1996	US 5629322 A	13-05-1997
		AU 702415 B	18-02-1999
		AU 4462496 A	06-06-1996
		EP 0789571 A	20-08-1997
		JP 10509150 T	08-09-1997
WO 9941240 A	19-08-1999	DE 19806348 A	19-08-1999
		AU 2921199 A	30-08-1999

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07091

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D221/16 A61K31/435 C07D405/04 C07D221/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 14844 A (MERCK & CO., INC.) 23. Mai 1996 (1996-05-23) * Seite 1, 82-84 *	1, 8
P, X	WO 99 41240 A (SCHERING AG) 19. August 1999 (1999-08-19) * das ganze Dokument *	1-4, 6-9, 11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Januar 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

# INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07091

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9614844 A	23-05-1996	US 5629322 A	13-05-1997
		AU 702415 B	18-02-1999
		AU 4462496 A	06-06-1996
		EP 0789571 A	20-08-1997
		JP 10509150 T	08-09-1997
WO 9941240 A	19-08-1999	DE 19806348 A	19-08-1999
		AU 2921199 A	30-08-1999